

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM ON BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Merve HAFIZOĞLU, Memnune Sena ULU, Sinan KAZAN, Erhan BOZKURT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Subklinik hipotiroidi serumda serbest tiroid hormon düzeyleri normal iken; yüksek TSH (tiroid stimulan hormon) düzeylerinin saptandığı biyokimyasal bir tanımlamadır. Tip 2 DM (diyabetes mellitus) hastalarında başta subklinik hipotiroidizm olmak üzere tiroid fonksiyon bozukluklarının sıklıkla görüldüğü ve bu hastalarda TSH düzeyindeki artışın insülin direnci ile birlikte dislipidemiye yol açtığı yönünde veriler vardır. Biz de bu çalışmada; subklinik hipotiroidinin, tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda serum lipid profili, açlık kan şekeri, HbA1c gibi biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışma tip 2 DM tanısı ile takipli toplam 99 hasta ile yapılmıştır. Bakılan tiroid fonksiyon testlerinde subklinik hipotiroidi tespit edilen diyabetik hastalar 'hasta grubu', tiroid fonksiyon testleri normal bulunan diyabetik hastalar ise 'kontrol grubu' olarak isimlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, açlık kan şekeri, HbA1c düzeyleri, total kolesterol, LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein) ve VLDL (very low density lipoprotein) kolesterol düzeyleri elektronik dosyalardan elde edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışma 46 (%46,5) hasta ve 53 (%53,5) kontrol grubu olmak üzere toplam 99 hasta ile yapılmıştır. Açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaşları, serbest T4 düzeyleri ve HDL kolesterol seviyeleri birbirine benzer bulunmuştur.

SONUÇ: Literatürde birçok çalışmada; Tip 2 DM ve tiroid fonksiyon bozukluğu birlikteliği gösterilmiştir. Yüksek TSH düzeyleri ile yüksek VKİ (vücut kitle indeksi), yüksek kan basıncı, yüksek serum insülin düzeyi, HOMA-IR skoru, yüksek açlık kan şekeri, HbA1c düzeyleri, total kolesterol, LDL, HDL ve VLDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ilişkisi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL, VLDL kolesterol, trigliserid seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Ancak tip 2 DM ile takipli hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğundan etkilenen metabolik parametreleri tam olarak saptayabilmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Tip 2 DM, Subklinik hipotiroidi, Lipid profili, Açlık kan şekeri, HbA1c

ABSTRACT

OBJECTIVE: Subclinical hypothyroidism is a biochemical definition with elevated TSH (thyroid stimulating hormone) levels while free thyroid hormone levels are normal. Type 2 DM (diabetes mellitus) patients frequently have thyroid dysfunction, especially subclinical hypothyroidism and in these patients there are data suggesting that the increase in TSH levels leads to insulin resistance and dyslipidemia. In this study, we aimed to investigate the effect of subclinical hypothyroidism on biochemical parameters like serum lipid profile, fasting blood glucose levels and HbA1c levels in diabetic patients.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective study was conducted with 99 diabetic patients. The group that thyroid function test is coherent with subclinical hypothyroidism was named as 'patient group' and patients with normal thyroid function test were called 'control group'. Patients' demographic findings, fasting blood glucose levels, HbA1c levels, total cholesterol, LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein) and VLDL (very low density lipoprotein) cholesterol results were obtained from electronic files. These biochemical parameters were compared between the patient and control groups.

RESULTS: The present study was conducted with a total of 99 patients, 46 (46.5%) of them are patient group and 53 (53.5%) of them are control group. Fasting blood glucose levels, HbA1c levels, total cholesterol, LDL, HDL and VLDL cholesterol, triglyceride levels were significantly higher in the patient group than the control group ($p<0.05$). Mean ages, free T4 levels and HDL cholesterol levels were similar between patient and control group.

CONCLUSIONS: In the literature in many studies, the coexistence of type 2 DM and thyroid dysfunction has been demonstrated. The relationship between high TSH levels and high BMI (body mass index), high blood pressure, high blood insulin levels, HOMA-IR score, high blood glucose levels, HbA1c levels, total cholesterol, LDL, HDL, VLDL cholesterol and triglyceride levels were determined. In our study, similar to the literature, fasting blood glucose, HbA1c, total cholesterol, LDL, VLDL cholesterol, triglyceride levels were found to be significantly higher in the patient group than in the control group. However, comprehensive studies are needed to accurately determine the metabolic parameters affected by thyroid dysfunction in type 2 DM patients.

KEYWORDS: Type 2 DM, Subclinical hypothyroidism, Lipid profile, Fasting blood glucose, HbA1c

Geliş Tarihi / Received: 07.01.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 01.06.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Merve HAFIZOĞLU
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: mervehafizoglu@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla):0000-0002-5401-223X, 0000-0003-0085-2193, 0000-0001-7290-4680, 0000-0002-1853-7098

GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi serumda serbest tiroid hormon düzeyleri normal iken yüksek TSH (tiroid stimulan hormon) düzeylerinin saptandığı biyokimyasal bir tanımlamadır. Subklinik hipotiroidide genellikle klinik olarak herhangi bir semptom ve bulguya rastlanmaz; veya saptanan bulgu ve belirtilerin, bulunan değerlerle açıklanması zordur (1 - 3). Subklinik hipotiroidinin genel popülasyon taramasındaki prevalansı %4 ila %10 arasındadır (4). Tip 2 DM (diyabetes mellitus) ve subklinik hipotiroidinin birlikteliği de iyi bilinmektedir, diyabetik hastalardaki raporlanan hipotiroidi prevalansı ise %2,2 ila %17 arasında değişmektedir (5 - 7). Subklinik hipotiroidinin önemli yanı, aşikar hipotiroidi gelişirse de ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturabilmesidir. Bunlar bozulmuş endotel fonksiyonu, arteriyel intimal media kalınlığının artmış olması ve insülin direnci ile açıklanmaktadır. Lipid metabolizma değişiklikleri, yüksek C reaktif protein ve bazı koagülasyon faktörlerinin değiştiğini gösteren çalışmalar da vardır (8). Serum tirotropinin duyarlı tahlillerle yaygın ölçümü ve tip 2 DM'un yüksek prevalansı, tip 2 DM hastalarında subklinik hipotiroidinin yüksek prevalansla tanımlanmasına sebep olmuştur (9).

Tip 2 DM hastalarında başta subklinik hipotiroidizm olmak üzere tiroid fonksiyon bozukluklarının sıklıkla görüldüğü ve bu hastalarda TSH düzeyindeki artışın insülin direnci ile birlikte dislipidemiye yol açtığı yönünde veriler vardır (6, 10). Ayrıca yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidili diyabetik hastalarda; nefropati ve kardiyovasküler olayların riskinde artış görülmüştür (11).

İnsülin direnci, serum tirotropin (TSH) düzeyi ile kolesterol arasındaki ilişkiyi değiştirir. Öyle ki insülin direnci olan ve yüksek serum TSH düzeyine sahip olan hastalar dislipidemi açısından yüksek risklidir. Ötiroid nondiyabetik yetişkinlerde serum TSH ve kolesterol arasındaki ilişkiyi insülin direnci düzenler. Yüksek serum TSH düzeyi ve rölatif insülin direnci dislipidemi için büyük risk faktörleridir (12). Biz de bu çalışmada; subklinik hipotiroidinin tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda lipid profili, açlık kan şekeri, HbA1c gibi biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma 01.01.2018 - 01.10.2018 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 99 adet tip 2 diyabetes mellituslu hasta ile yapılmıştır. TSH düzeyi Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Biyokimya anabilim dalı laboratuvarı tarafından üst limit olarak kabul edilen 4,2 IU/ml ve üzeri olan ve sT4 düzeyi normal olan (0,9 - 2,4 ng/ dl) hastalar subklinik hipotiroidi olarak tanımlanmıştır. TSH değeri üç aylık dönem içinde en az iki kez ölçülerek TSH yüksekliğinin kalıcı olduğu kesinleşen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir ve TSH seviyesinde üst sınır kullanılmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar tip 2 DM tedavisi için tedavi amaçlı yaşam tarzı değişikliği uygulayan ve tekli oral antidiyabetik ajan (metformin) kullanan hastalardan seçilmiştir. Belirtilen tarihler arasında bakılan tiroid fonksiyon testlerinde subklinik hipotiroidi tespit edilen diyabetik hastalar 'hasta grubu', tiroid fonksiyon testleri normal bulunan diyabetik hastalar ise 'kontrol grubu' olarak isimlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, açlık kan şekeri, HbA1c düzeyleri, total kolesterol, LDL, HDL ve VLDL kolesterol düzeyleri elektronik dosyalardan taranmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması yapılmıştır.

Kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dk/1.73m²), konjestif kalp yetmezliği ve ailevi hiperkolesterolemisi olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma tarihinden önce hiperlipidemi tanısı konmuş olan veya kolesterol düşürücü ilaç kullanan hastalar da çalışma dışında bırakılmıştır. İnsülin tedavisi alan tip 2 diyabetes mellituslu hastalar ve 5 yıldan uzun süredir tip 2 diyabetes mellitus ile takipli hastalar da, çalışma dışında bırakılmıştır. Böylece tiroid fonksiyon testleri dışında metabolik parametreleri etkileyebilecek faktörlerin minimuma indirilmesi amaçlanmıştır.

Kategorik değişkenler yüzde ve frekanslar ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında normal dağılım göste-

ren parametreler Independent Samples T testi ile, normal dağılım göstermeyen parametreler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm p değerleri çift yönlü olup $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 paket programında yapılmıştır.

ETİK KURUL

Bu çalışma 05.04.2019 tarihinde 2019/146 numarası ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışma 46 (%46,5) hasta ve 53 (%53,5) kontrol grubu olmak üzere toplam 99 hasta ile yapılmıştır. Hasta (8 erkek, 38 kadın) ve kontrol (18 erkek, 35 kadın) grubunun cinsiyet dağılımları birbirine benzer bulunmuştur ($p=0,07$). Hasta grubun ortalama yaşı $53,89 \pm 11,5$ ve kontrol grubunun ortalama yaşı $55,49 \pm 11,4$ idi, her iki grup arasında ortalama yaş bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,491$). Hasta grubun ortalama serbest T4 düzeyi $1,23 \pm 0,1$ ng/dL idi, kontrol grubunun ortalama serbest T4 düzeyi ise $1,28 \pm 0,2$ ng/dL idi, her iki grup ortalama serbest T4 düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,192$). Hasta grubun ortalama HDL kolesterol seviyesi $43,91 \pm 10,3$ mg/dl, kontrol grubunun ise $43,67 \pm 11,4$ mg/dl idi, her iki grubun ortalama HDL kolesterol seviyeleri birbirine benzerdi ($p=0,913$). Açlık kan şekeri ortalaması hasta grupta $151,5$ (80-420) mg/dl iken kontrol grubunda $122,4$ (65-390) mg/dl idi, her iki grubun ortalama açlık kan şekeri karşılaştırıldığında hasta grubun açlık kan şekeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,003$).

Ortalama HbA1c seviyesi hasta grupta %7,19 iken, kontrol grubunda %6,12 idi, bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Ortalama total kolesterol seviyesi hasta grupta $202,2$ (129-327) mg/dl iken, kontrol grubunda 164 (117-255) mg/dl ölçüldü, aradaki fark anlamlı olarak yüksek idi ($p < 0,001$). Ortalama trigliserid seviyesi hasta grubunda $193,3$ (56-834) mg/dl iken, kontrol grubunda $134,2$ (58-401) mg/dl idi, bu fark istatistiki olarak anlamlı idi

($p=0,014$). Hasta grupta ortalama LDL kolesterol seviyesi $137,2$ (65-264) mg/dl iken, kontrol grubunda $109,1$ (65-187) mg/dl idi ve hasta grubundaki bu yükseklik anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,004$). Yine her iki grubun ortalama VLDL düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubun ortalama VLDL seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,042$). Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması gösterilmektedir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta (ortalama veya ortanca)	Kontrol (ortalama veya ortanca)	p
Yaş (yıl)	$53,89 \pm 11,5$	$55,49 \pm 11,4$	0,491*
Serbest T4 ng/dL	$1,23 \pm 0,1$	$1,28 \pm 0,2$	0,192*
HDL-k (mg/dl)	$43,91 \pm 10,3$	$43,67 \pm 11,4$	0,913*
AKŞ (mg/dl)	151,5 (80-420)	122,4 (65-390)	0,003**
HbA1c (%)	7,19 (4,87-15)	6,12 (4,46-12,5)	0,001**
TSH IU/mL	6,61 (4,22-36)	1,12 (0,41-4,15)	<0,001**
Total-k (mg/dl)	202,2 (129-327)	164 (117-255)	<0,001**
Trig. (mg/dl)	193,3 (56-834)	134,2 (58-401)	0,014**
LDL-k (mg/dl)	137,2 (65-264)	109,1 (65-187)	0,004**
VLDL-k (mg/dl)	35 (11-166)	26 (11-80)	0,042**

*Mann Whitney U testi, **Independent Samples T testi

TARTIŞMA

Literatürde özellikle tip 2 DM ile takipli hastalarda insülin direnci ile birlikte TSH düzeyindeki artışın dislipidemiye yol açtığını destekleyen birçok çalışma mevcuttur (6, 10). Ancak Tip 2 DM olgularında artmış yağ dokusunun mu TSH yüksekliğine yol açtığı, yoksa TSH yüksekliğinin mi artmış yağ dokusu ve dolayısıyla insülin direncine yol açtığı henüz netlik kazanmamıştır.

Toplumda sık görülen tip 2 DM ve tiroid hastalığı birlikteliği açısından farklı yayınlar mevcuttur.

Chubb ve ark. Fremantle Diyabet çalışmasında tip 2 DM'li kadınların 1/12'sinde subklinik hipotiroidi belirlemiştir (10). 202 hasta ile yapılan bir başka çalışmaya göre tip 2 DM'un hipotiroidizm ile birlikte görülme oranı %11.4 iken, subklinik hipotiroidi ile birlikte görülme oranı %16.3 olarak bulunmuştur (13). Perros ve ark yaptığı çalışmada, tip 2 DM'li erkeklerde %6.9 oranında subklinik veya aşikar hipotiroidizm saptamıştır (6). Aynı şekilde Han ve ark. yaptığı çalışmada ise; tip 2 DM ile takipli hastalarda subklinik hipotiroidin görülme oranının 1.93 kat arttığı tespit edilmiş (14).

Bu çalışmalar ışığında tip 2 DM ve bozulmuş tiroid fonksiyon testlerinin birlikteliğinin aşikar olduğu söylenebilir. Garduno - Garcia ve ark. 3000'den fazla Meksikalı hasta ile yaptığı çalışmada tiroid fonksiyon eksikliğinin yüksek ko-

lesterol, hiperglisemi, yüksek insülin ve artmış HOMA –IR skoru ile korelasyonunu göstermiştir (15). Pesic ve ark. yaptığı 120 hastalık çalışmada ise, bizim çalışmamızda da olduğu gibi; subklinik hipotiroidisi olan hastalarda yüksek BMI, kan basıncı, total kolesterol, serum trigliserid, yüksek serum insülin, hipertansiyon ve yüksek HDL kolesterol düzeyi saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada her iki grupta metabolik sendrom prevalansı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (16). Bu bağlamda in vivo ve in vitro yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir ki; diyabet ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkideki esas sorumlu fenomen, insülin rezistansıdır (17). Bermudez ve ark. yaptığı çalışmada ise; tip 2 DM olan ve olmayan toplam 391 hastada tiroid fonksiyonlarının azalması ile yüksek kolesterol düzeyi, hiperglisemi, yüksek insülin ve yine yüksek HOMA-IR skoru arasında korelasyon saptanmıştır (18).

Yapmış olduğumuz hastane bazlı kesitsel çalışmada literatürle uyumlu olarak subklinik hipotiroidinin tip 2 DM'li hastalarda biyokimyasal parametreler üzerine etkisi doğrulanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak; açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Ancak Nepal, Nijerya ve Türkiye' de yapılan kesitsel çalışmalarda ilginç bir şekilde gösterilmiştir ki; glisemik değişiklikler, tiroid fonksiyonlarından etkilenen ana faktörler arasında değildir, çünkü bu parametre hastalığın evresi (pre-diyabet, diyabet), tedavi yönetimi ve hastalık başlangıç zamanından etkilenebilir (19 - 21).

Bizim çalışmamızda da; sadece oral antidiyabetik ajan kullanan hastalar ve hastalık süresi 5 yıldan daha az olan hastalar çalışmaya dahil edilerek bu değişkenlik mümkün olduğu kadar en aza indirilmeye çalışılmıştır.

Burdan yola çıkarak, tip 2 DM tanılı hastaların takip ve tedavilerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilebilmesi, aterosklerotik hastalık ve kardiyovasküler hastalık öngörüsünün desteklenmesi için tiroid fonksiyon testlerinin de incelenmesi gerektiği kanısına varabiliriz.

Ancak tip 2 DM ile takipli hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğundan etkilenen metabolik parametreleri tam olarak saptayabilmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
2. Hennessey JV, Espallat R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: A review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1663-73.
3. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH et al. Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28.
4. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4585–90.
5. Feely J, Isles TE. Screen for thyroid function in diabetics. *Br Med J* 1979;23(1):1678.
6. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995;12:622–27.
7. Smithson MJ. Screen for thyroid dysfunction in community population of diabetic patients. *Diabet Med* 1998;15:148–50.
8. Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 2019;37-9.
9. Badman MK, Chowdhury TA. Should thyroid function tests be done annually in all patients with diabetes? *Diabet Med* 2002;19:1–18.
10. Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5317-20.
11. Chen HS, Wu TE, Jap TS et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2007;24(12):1336-44.
12. Bakker SJ, Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1206-11.
13. Demitrost L, Ranabir S, Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012;16(2):334–5.

- 14.** Han C, He X, Xia X et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015;13;10(8):e0135233.
- 15.** Garduno-Garcia J, Alvirde-Garcia U, L'opez-Carrasco G et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *European Journal of Endocrinology* 2010;163(2):273-8.
- 16.** Pesic M, Radojkovic D, Antic S, Kocic R, Stankovic-Djordjevic D. Subclinical hypothyroidism: Association with cardiovascular risk factors and components of metabolic syndrome. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2015;29(1):157–63.
- 17.** Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Journal of Diabetes Research* 2013;2013:390534.
- 18.** Bermudez V, Salazar J, Ariez R, et al. Metabolic Syndrome and Subclinical Hypothyroidism: A Type 2 Diabetes-Dependent Association. *Journal of Thyroid Research* 2018; 2018: 8251076
- 19.** Khatiwada S, Sah S.K, Baral N, Lamsal M. Thyroid dysfunction in metabolic syndrome patients and its relationship with components of metabolic syndrome. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2016;2(3).
- 20.** Ogbera A, Dada O, Kuku S. The metabolic syndrome in thyroid disease: A report from Nigeria, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012;16(3):417-22.
- 21.** Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocrine Journal* 2007;54(1): 71-6.